Aus dem Pathologischen Institut der Universität des Saarlandes

(Direktor: Prof. Dr. med. G. Dhom)

Angeborener Hydrocephalus bei zwei Brüdern, einmal kombiniert mit Arthrogryposis multiplex congenita

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1970

vorgelegt von

Gerhard Wagner

geb. am 17.10.1944 in Pforzheim

Dekan: Prof. Dr. G. Dhom

Referent: Prof. Dr. G. Dhom

Aus dem Pathologischen Institut der Universität des Saarlandes

(Direktor: Prof. Dr. med. G. Dhom)

Angeborener Hydrocephalus bei zwei Brüdern, einmal kombiniert mit Arthrogryposis multiplex congenita

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1970

vorgelegt von

Gerhard Wagner

geb. am 17.10.1944 in Pforzheim

Dekan: Prof. Dr. G. Dhom

Referent: Prof. Dr. G. Dhom

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Prüfung war am 28. 9. 1970

Herrn Professor Dr. G. Dhom, Direktor des Pathologischen Instituts der Universität des Saarlandes in Homburg, danke ich für die Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. H. Seeliger, Oberarzt des Pathologischen Instituts der Universität des Saarlandes in Homburg, für seine jederzeit freundliche Beratung und Anleitung bei der Abfassung der Arbeit.

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	5
II.	Kasuistik	7
	A. Eltern	7
	B. Schwangerschaftsverläufe und klinische Befunde der Neugeborenen	9
	a) 1. Schwangerschaft	9
	b) 2. Schwangerschaft (Fall I)	9
	c) 3. Schwangerschaft (Fall II)	12
	d) 4. Schwangerschaft	14
	C. Obduktionsbefunde	15
	a) Fall I (Kind der 2. Schwangerschaft)	15
	b) Fall II (Kind der 3. Schwangerschaft)	21
III.	Diskussion	26
	A. Definition und Einteilung des angeborenen Hydrocephalus	26
	B. Definition und ätiologische Probleme der Arthrogryposis multiplex congenita	31
	C. Einordnung der beiden eigenen Beobachtungen	35
IV.	Zusammenfassung	44

Seite

V. Tabelle der Literaturmitteilungen über mehrmaliges Auftreten von Hydrocephalus congenitus bei Geschwistern und in Familien 46

VI. Abbildungen 67

VII. Literatur 71

I. Einleitung

Der Hydrocephalus internus ist keine Krankheitseinheit, sondern ein Symptom (FISCHER 1942), dem eine Vielzahl von Ursachen zugrunde liegen kann (s. u.). Eine Sonderstellung nimmt der angeborene Hydrocephalus ein, der in seltenen Fällen familiär auftritt. Die Beobachtung angeborener Hydrocephalie bei zwei Brüdern sind Anlaß, zusammenfassend die Probleme der Pathogenese und Ätiologie darzustellen und eine Literaturübersicht zu geben. Die beiden Knaben wiesen als Ursache des Hydrocephalus einen Verschluß des Aquäductus cerebri auf.

Die besonderen Reaktionsweisen der Foeten auf Noxen sind bereits mehrmals eingehend dargestellt worden (THALHAMMER 1967, POTTER 1961 u. a.). Art und Ausmaß der Fehlbildungen werden durch den Reifegrad der Strukturen und Funktionen geprägt, der zum Zeitpunkt der Schädigung vorliegt. So führen etwa tiefgreifende Schädigungen des embryonalen oder fetalen Herzens je nach dem Zeitpunkt, an dem die Noxe das sich entwickelnde Organ trifft, zu den unterschiedlichen Formen der angeborenen Herzfehler; an der fetalen Leber kommen eigentümliche Umbauvorgänge vor, die zu Cirrhosen führen, die vom Bild der Lebercirrhose des erwachsenen Menschen voll-

ständig verschieden sind (SEELIGER 1968).

Schwerste Störungen der Hirnentwicklung bis hin zur Anencephalie werden bis zum Zeitpunkt der Geburt und zum Teil darüberhinaus überlebt, da das Gehirn, insbesondere das Großhirn, im fetalen Leben noch keine Funktion hat. Bedeutungsvoll sind auch bei Entwicklungsstörungen des Gehirns Zeitpunkt und Lokalisation der Schädigung. So ist beim Anencephalus die Hirnentwicklung schon von Anfang an ausgeblieben oder auf minimale Strukturen reduziert. Entsprechend bleibt die von der Hirnentwicklung abhängige Schädelentwicklung aus. Dagegen sind bei der Hydranencephalie und beim Hydrocephalus, bei denen es sich um Fetopathien handelt, Gehirn und Schädel angelegt. Bei der Hydranencephalie gehen beide Großhirnhemisphären meist bis auf spärliche basale und occipitale Reste zugrunde und werden in flüssigkeitsgefüllte Blasen umgewandelt (MÖRCHEN und SEELIGER 1967). Diese ausgedehnten Gewebsuntergänge der Hydranencephalie, die meist in der Foetalzeit entstehen, weisen nur minimale entzündliche Reaktionen des umgebenden erhaltenen Hirngewebes auf.

Die Problematik des angeborenen Hydrocephalus internus soll auf Grund einer Beobachtung bei zwei Geschwistern diskutiert werden.

II. Kasuistik

Vorgeschichte

A. Eltern

Der Ehemann ist am 28.1.1944 geboren und von Beruf Kaufmann. Als Kind machte er Mumps, Masern und eine Rippenfellentzündung durch. Mit 6 Jahren erlitt er bei einem Verkehrsunfall 5 Knochenbrüche.
In der Familie des Ehemannes waren nie irgendwelche Mißbildungen, Geisteskrankheiten, Aborte oder familiäre Krankheiten bekannt geworden.

Die Mutter ist am 19.7.1948 geboren und von Beruf Fabrikarbeiterin. Sie hat zwei Schwestern, von denen die eine drei normale Kinder zur Welt gebracht hat (2 Mädchen, 1 Junge). Die andere Schwester hatte nach der Geburt eines normalen Mädchens eine Fehlgeburt. Sodann brachte sie ein mißgebildetes männliches Kind zur Welt (mißgestalteter Schädel, Strabismus convergens, Klumpfuß mit verkürztem Bein; die genauen Befunde konnten nicht erhoben werden). Bei der vierten Schwangerschaft kam es erneut zu einer Fehlgeburt. In dieser Ehe soll der Vater Rh-positiv, die Mutter rh-negativ

sein.

Weitere Mißbildungen oder Aborte in der Familie der Ehefrau sind nicht bekannt.

Sie gibt an, in ihrer Kindheit Masern, Röteln, zweimal eine Pneumonie, Gelenkrheumatismus, Scharlach, Windpocken, Keuchhusten durchgemacht zu haben. Außerdem habe sie erst mit 6 Jahren Sprechen gelernt. Mit 10 Jahren (1958) erfolgte eine Appendektomie. Sie raucht selten und trinkt wenig Alkohol. Ein dauernder Tablettengebrauch oder gar -Mißbrauch lag nie vor.

Nach der Menarche mit 10 Jahren war der Zyklus unregelmäßig und wurde als "schwer" bezeichnet (28-35/1-2 Tage).

In der Universitäts-Frauenklinik Homburg-Saar gab die Patientin an, nur im November 1966 bis Februar 1967, d.h. nach der ersten Geburt, Ovulationshemmer genommen zu haben.

Bei dem Ehepaar liegen folgende Blutgruppen vor:

Ehemann: Blutgruppe B Rh +
Ehefrau: Blutgruppe A_1 rh -

Ein Anhalt für Blutsverwandtschaft des Ehepaares besteht nicht.

B. Schwangerschaftsverläufe und klinische Befunde der Neugeborenen

a) 1. Schwangerschaft

Die Patientin wurde 1965 zum ersten Male schwanger. Es kam im Juli 1965 zu einem Abort (Mens IV); anschließend Abrasio.

b) 2. Schwangerschaft (Fall I)

Im gleichen Jahr wurde die Frau wieder schwanger.

Letzte Periode 31.12.1965 Errechneter Termin 7.10.1966

Sie lag während dieser Schwangerschaft mehrmals in der Gynäkologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Pirmasens. (x)

In der ersten Hälfte der Gravidität litt die Patientin unter Hyperemesis, weiter an Kreislaufstörungen und Ohnmachten. Die Kindsbewegungen wurden als normal angegeben.

In der 5. Woche Krankenhausaufenthalt wegen unklaren Unterbauchbeschwerden. Es wurde eine Extrauteringravidität ver-

(x) Hier danke ich Herrn Dr. Dietz, Chefarzt der Gynäkol.-geburtshilfl. Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Pirmasens, der freundlicherweise die Krankenblätter zur Verfügung stellte.

mutet, was jedoch nicht zutraf.
Die Wassermann´sche Reaktion war negativ. Antibiotische Behandlung und 2 Tbl. Amenyl.

In der 30. und 36. Woche drohende Frühgeburt. Wehenartige Schmerzen, einmal mit Schmierblutung. Behandlung mit Proluton, Valium, Psyquil und Suprarenin.

Am 7.10.1966 (= errechneter Termin) wurde ohne Erfolg eine Wehenkur vorgenommen. 6 Tage später setzte eine unregelmäßige Wehentätigkeit ein.

Am 17.10.1966 erneute Wehenkur, am 19.10.1966 vaginale Blasensprengung mit Abgang von großen Mengen grünlichen Fruchtwassers. Kopf noch über der Symphyse.

Es wurde eine Sectio caesarea vorgenommen.

Das männliche Neugeborene wies folgende Maße auf: Geburtsgewicht 3.200 g, Körperlänge 51 cm, Kopfumfang 41 cm (Normalwert 35,3 cm) (DOCUMENTA GEIGY 1962).

Toxoplasmosetest und Wassermann´sche Reaktion bei der Mutter waren negativ.

Das Kind war asphyktisch und wurde in eine Kinderklinik in Pirmasens verlegt; am zweiten Lebenstag dann in die

Universitäts-Kinderklinik in Homburg. (x)

Das Kind war cyanotisch, erbrach häufig grüngelbliche Massen und zeigte eine gestörte Atmung. Auffallend war ein asymmetrischer, linksseitiger Hydrocephalus. Die Coronarnaht war breit klaffend, die Fontanellen riesig; am Hinterhaupt fand sich ein handflächengroßer Knochendefekt. Eine Ventrikelpunktion erbrachte aus dem Subarachnoidalraum (in 8 mm Tiefe) xanthochromen, Pandy ++ Liquor (Zellzahl 26/3; Ery ++), in 26 - 28 mm Tiefe wasserklaren Liquor, Pandy -, 10/3 Zellen.

Die Augen zeigten das Phänomen der untergehenden Sonne. Die Pupillen waren weit und lichtstarr; die rechte Pupille leicht entrundet. Beiderseits bestand eine zentrale Linsentrübung. Bei Blickwechsel trat Nystagmus auf. Rechts bestand eine Protrusio bulbi.

Es fielen weitere Mißbildungen auf. Der Penis war sehr klein, die Hoden jedoch tastbar. Die Ohren waren beiderseits klein und ohne Knorpel. Die Nasenwurzel war einge-

(x) Herrn Professor Dr. J.B. Mayer, Direktor der Universitäts-Kinderklinik Homburg, danke ich für die Überlassung der Krankenblätter.

zogen, die Zunge auffallend klein.

An Knie-, Hüft- und Ellenbogengelenken bestanden Beugekontrakturen. Diese Gelenke ließen sich auch passiv nicht strekken. Der linke Unterschenkel war etwas nach innen verbogen.

Von Zeit zu Zeit traten bei dem Säugling tonisch-klonische Krämpfe von wenigen Sekunden Dauer auf.

Röntgenologisch zeigte sich das Skelettsystem als normal gebildet. Am Schädel bestätigte sich die Diagnose Hydrocephalus. Die knöcherne Schädeldecke war überall sehr stark verdünnt, die Nähte erweitert.

Es fand sich eine Mikrognathie (abnorme Kleinheit des Unterkiefers).

Am vierten Lebenstag (22.10.1966) verstarb das Kind plötzlich, ohne daß sich der Zustand zuvor sichtbar verschlechtert hatte (Sektions-Nr.: 461/66).

c) 3. Schwangerschaft (Fall II)

1967 wurde die Frau wieder schwanger. Der Zeitpunkt der letzten Periode konnte nur ungenau angegeben werden. Der errechnete Termin lag um den 5.2.1968.

Diese Schwangerschaft verlief bis auf Hyperemesis in der ersten Schwangerschaftshälfte komplikationslos. Die Kindsbewegungen wurden gegenüber der vorigen Schwangerschaft

als lebhafter bezeichnet.

8 Tage vor dem errechneten Termin begannen Wehen, die sich immer mehr verringerten. Am errechneten Termin wurde eine Wehenkur vorgenommen. Bei einer Röntgenaufnahme kam ein Foetus in 1. Schädellage mit Hydrocephalus zur Darstellung.

Bei einer Amnioskopie kam es zum Blasensprung. Es entleerte sich reichlich grünes Fruchtwasser. Man konnte ein Hydramnion annehmen.

Durch Sectio caesarea am 6.2.1968 wurde dann das Kind entwickelt. Es handelte sich um ein reifes, männliches Neugeborenes:

Geburtsgewicht 3.330 g, Körperlänge 51 cm, Kopfumfang 39 cm (Normalwert 35,3 cm) (DOCUMENTA GEIGY 1962).

Das Kind war zunächst in gutem Allgemeinzustand, der Coombstest war negativ.

Man verlegte das Kind in eine Pirmasenser Kinderklinik, von dort in die Universitäts-Kinderklinik Homburg. (x)

(x) Herrn Professor Dr. J.B. Mayer, Direktor der Universitäts-Kinderklinik Homburg, danke ich für die Überlassung der Krankenblätter.

Es fiel ein Hydrocephalus auf mit riesigen Fontanellen und breit klaffender Sagittalnaht.
Bei Blickwechsel bestand zeitweise Nystagmus. Die Pupillen wurden mittelweit und lichtstarr. Außerdem fiel ein sehr kleiner Penis auf sowie Valgusstellung in beiden Ellenbogengelenken und Abduktionshemmung in beiden Hüftgelenken.
Man führte eine Entlastungspunktion durch, die keine abnormen Liquorbefunde erbrachte.
Das Kind wurde mit der Sonde ernährt; es erbrach und zeigte eine Blasenentleerungsstörung.
Röntgenologisch bestätigte sich die Diagnose Hydrocephalus. Es fanden sich sonst keine knöchernen Fehlbildungen.

Am 16.2.1968 (10. Lebenstag) wurde ein Spitz-Holter-Ventil zur Verbesserung des hydrocephalen Zustandes angelegt.
Tests auf Lues, Toxoplasmose, Listeriose und Cytomegalie waren negativ.

Am 22.2.1968 kam es zur Ausbildung einer Pneumonie, in deren Folge das Kind am 23.2.1968 an Kreislaufversagen verstarb (Sektions-Nr.: 103/68).

d) 4. Schwangerschaft

Im gleichen Jahr (1968) wurde die Frau zum vierten Male schwanger und hat am 18.2.1969 einen gesunden Knaben ge-

boren, der auch bei einer Kontrolluntersuchung nach dem ersten Lebenshalbjahr unauffällig war. Lediglich am Rücken fand sich ein kleines Hämangiom.

C. Obduktionsbefunde

a) Fall I = Kind der 2. Schwangerschaft (Sekt.-Nr.: 461/66)

Pathologisch-anatomische Diagnose:

50 cm lange, 2.900 g schwere Leiche eines männlichen Neugeborenen (Kopfumfang 36 cm).

Hydrocephalus internus mit Reduktion des Großhirns auf eine bis 6 mm dünne Schicht.

Dolichocephalus mit weitem Klaffen der Schädelnähte und Pergamentknistern der Schädelknochen, die sehr dünn und weich sind.

Bei Eröffnen der Schädelhöhle fließt klare, bernsteinfarbene Flüssigkeit ab. Das Großhirn bildet einen fluktuierenden, schlaffen, mit Flüssigkeit gefüllten Sack, überzogen von zarter Leptomeninx. Falx und Tentorium regelhaft; Vorwölbung des Dachs des 4. Ventrikels.

Verschluß des Aquaeductus cerebri.

Anisokorie mit größerer entrundeter rechter Pupille.

Degenerative Veränderungen, zum Teil mit Atrophie der quer-

gestreiften Muskulatur mit ungeordnetem Kernbild, Rundzellinfiltraten sowie Infiltraten von Histiocyten und Fibroblasten. Mehrkernige muskuläre Riesenzellen.

Mäßige Streckhemmung in Hüft-, Knie- und Ellenbogengelenken beiderseits (Arthrogryposis multiplex congenita).

Massive Fruchtwasseraspiration mit Bronchopneumonie und weitgehender Atelektase der rechten Lunge.

Stauung und einzelne Blutbildungsherde sowie minimale Eisenpigmentablagerungen und geringe feintropfige Verfettung der Leber.

Oligämische Nephropathie mit Eiweißzylindern in den Tubuli.

Allgemeine Cyanose der Haut und der inneren Organe.

Hyperämie, beginnende Involution der Innenzone beider Nebennieren.

Gewichte:		
	Herz	20 g
	Leber	135 g
	Milz	6,7 g
	beide Nieren	13 g
	Schilddrüse	3 g
	Thymus	3 g
	beide Nebennieren	5,8 g

Histologische Befunde

Thymus: Hyperämische Gefäße, lymphocytenarme Rindenabschnitte: sogenannte Auspinselung des Thymus.

Schilddrüse: Regelrechter Aufbau der Follikel, kein Colloid. In den Follikeln desquamierte Epithelien. Die Gefäße sind hyperämisch.
Diagnose: Hyperämie der Schilddrüse.

Hoden: Der Querschnitt durch den Hoden zeigt überwiegend Nebenhodengewebe mit einer altersentsprechenden Epithelauskleidung, die überwiegend einreihig, streckenweise auch zweireihig ist. Das Hodengewebe selbst ist hochgradig hypoplastisch. In der Übersicht nimmt das eigentliche Hodengewebe lediglich ein Achtel der gesamten Schnittfläche ein. Die Hodenkanälchen verlaufen leicht geschlängelt und werden von einem meist zweireihigen Epithel ausgekleidet. Eine Lichtung ist nicht vorhanden, und der Durchmesser der Hodenkanälchen zeigt eine mittlere Kanälchenweite von 32 µ. Dieser Wert entspricht etwa der halben Normgröße. Die Spermatogonien sind insgesamt vermindert. Die Basalmembran ist zart. Im Interstitium findet man gelegentlich Zellen, die an Leydig-Zellen erinnern, einen rundlichen, chromatinlockeren Zellkern und ein feinvakuoläres, angedeutet abgrenzbares Cytoplasma aufweisen.
Diagnose: Hypoplasie des Hodens.

Quergestreifte Muskulatur: Testschnitte quergestreifter Muskulatur zeigen parallel angeordnete Muskelzüge, die stellenweise etwas unterschiedlich breit sind. Die Muskelfasern sind ausgesprochen kernreich. Man erkennt an mehreren Stellen

dicht hintereinander gelagerte Zellkerne, die wie im Gänsemarsch aufgereiht erscheinen. Überwiegend sind die Kerne plump-oval, vereinzelt rund. An anderen Stellen finden sich auch schmale Zellkerne. Weiterhin kommen hier und da lanzettförmige Kerne vor und wiederum an anderen Stellen Kerne mit grob-plumper Chromatinstruktur. In schmal ausgezogenen Muskelfasern, die reichlich Zellkerne aufweisen, erkennt man degenerative Veränderungen in den Randbezirken. Hier zeigt das Plasma zum Teil noch verwaschene Strukturen. Andere Muskelfasern sind an den Enden keulenförmig aufgetrieben. Das gefäßführende Bindegewebe ist überwiegend zart, vereinzelt finden sich geringe Rundzellansammlungen. Dazwischen kann man auch vereinzelt Plasmazellen erkennen (siehe Abb. 3 b und Abb. 4).

Nebennieren: Altersentsprechend aufgebaute Außen- und Innenzonen. Die Außenzonen zeigen einen deutlich fasciculären Bau. Die Innenzone läßt reichlich regressive Zellveränderungen erkennen. Die Gefäße sind strotzend mit Erythrozyten gefüllt.
Diagnose: Hyperämie der Nebenniere.

Niere: Regelrechter Aufbau von Mark und Rinde. Zarte Glomerula, deren Schlingen hyperämisch sind. Die Tubuli sind von deutlich unterschiedlicher Weite, vereinzelt kollabiert. Zahlreiche Tubuli enthalten eine tief eosinrote homogene Masse, die an einzelnen Stellen leicht bräunlich verfärbt ist. Bräunlich-rötliche Anfärbung im Van Gieson-Präparat (Myoglobin?). Die Gefäße weisen einen unterschiedlichen Blutgehalt auf. Die Tubulusepithelien zeigen überwiegend ein eosinrotes Cytoplasma. Keine Verfettung.

Leber: Regelrechter Aufbau der Läppchen und zarte Peripor-

talfelder. Die Sinusoide sind erweitert und prall mit Erythrocyten gefüllt. Es finden sich ganz vereinzelt kleinste Blutbildungsherde. Keine Verfettung.
Diagnose: Hyperämie der Leber.

Lungen: Mehrere Schnitte der Lungen zeigen überwiegend entfaltete Alveolen, die reichlich bräunliche, schlierige Massen, zum Teil aber auch eine eosinrote Flüssigkeit enthalten. An anderen Stellen ist das Gewebe atelektatisch. Es finden sich herdförmig relativ dichte Ansammlungen gelapptkerniger Leucocyten im Lungenparenchym, kleine Blutungen und an umschriebener Stelle eine größere Nekrose. Der Inhalt der Alveolarlumina zeigt vereinzelt Mekoniumkörperchen. Die Bronchialwandungen sind überwiegend zart. Auch in den Lumina finden sich bräunliche und zum Teil eosinrote Massen. Vereinzelt gelapptkernige Leucocyten. Gefäße hyperämisch.
Diagnose: Massive Aspiration und Bronchopneumonie.

Milz: Altersentsprechender Organaufbau mit schon relativ reichlich entwickelten Follikeln. Die rote Pulpa ist zellreich, nur mäßig blutreich.

Herzmuskulatur: Regelrechter Aufbau der Muskelbündel. Altersentsprechend kernreiches Bild der Herzmuskulatur. Hyperämische Gefäße. Veränderungen, wie sie an der Skelettmuskulatur nachweisbar waren, lassen sich an der Herzmuskulatur nicht erkennen.
Diagnose: Hyperämie der Herzmuskulatur.

Pankreas: Regelrechter Organaufbau mit typischer Läppchenanordnung des exkretorischen Teiles. Reichlich nachweisbare Inseln. Gangsystem und Gefäße ohne pathologischen Befund.

Gehirn: Es wurden Schnitte des Großhirns, des Hirnstammes und der Medulla, sowie einzelne Schnitte des Kleinhirns angefertigt. Man erkennt im Bereich des Großhirns eine plumpe, sackförmige Ausweitung des Ventrikelsystems mit einem stark verdünnten Hirnmantel, der an einzelnen, den dicksten Stellen, bis 1 cm mißt. Im Bereich der Innenseite ist das Ependym weitgehend abgeschilfert und nur noch an einzelnen Stellen ein flacher Saum zu erkennen. Es finden sich in den subependymären Abschnitten ganz vereinzelt kleinherdige Gliazellproliferationen. Die übrigen Abschnitte zeigen ein stark abgeflachtes Mark mit regelrecht angeordneter Glia und nach außen hin ein altersentsprechendes unreifes Rindenbild. Die Gefäße sind allenthalben strotzend mit Erythrocyten gefüllt. An umschriebener Stelle erkennt man unter der weichen Hirnhaut eine kleine Blutung. Die weichen Hirnhäute sind zart und hyperämisch. Auf Schnitten durch das Mittelhirn läßt sich an keiner Stelle der Aquädukt nachweisen. Es finden sich kleine Ganglienzellgruppen, die ohne wesentlichen pathologischen Befund erscheinen. Man erkennt weiterhin hyperämische Gefäße.

Diagnose: Hochgradiger Hydrocephalus internus bei angeborenem Aquädukt-Verschluß.

b) Fall II = Kind der 3. Schwangerschaft (Sekt.-Nr. 103/68)

Pathologisch-anatomische Diagnose:

Zustand nach mehrere Tage zurückliegender operativer Anlage eines sogenannten Spitz-Holter-Ventils wegen hochgradigem Hydrocephalus internus.

Hochgradiger Hydrocephalus internus bei Aplasie des Aquaeductus cerebri.

Kollabierter knöcherner Schädel mit dachziegelartiger Lagerung der Schädelknochen, besonders im Bereich der Pfeilnaht.

Massive, zum Teil abszedierende Bronchopneumonie aller Lungenlappen.

Dilatation des ganzen Herzens.

Linsengroßer Parietalthrombus des rechten Vorhofs in der Nähe des Koronarvenensinus.

Hyperämie und Verfettung der Leber.

Oligämische Nephropathie.

Geringer Meteorismus des Darmes.

Knorpelknochengrenze des Femur scharf.

Histologische Befunde

Herzmuskulatur:
Rechtes Herz: Im Bereich des rechten Vorhofs findet sich ein geschichteter Thrombus, im Innern Blutmassen. Darum herum Fibrinmassen mit lockeren Ansammlungen zum Teil netzförmig angeordneter, gelapptkerniger Leucocyten. Die Wand des Vorhofes zeigt eine mäßige fibröse Verdickung des Endothels. Tricuspidalklappe und Muskulatur des rechten Ventrikels ohne pathologischen Befund.
Linker Ventrikel: Regelrecht aufgebaute Herzmuskulatur. Zell- und Kernbild unauffällig. Im Bereich der Herzmuskulatur keine Störungen der Zell- und Kernstrukturen. Gefäße ohne pathologischen Befund.
Diagnose: Parietalthrombus des rechten Vorhofs, geringe fibröse Verdickung des Endocards des rechten Vorhofs.

Lungen: Das Lungengewebe ist nur ganz vereinzelt noch lufthaltig. Überwiegend sind die Alveolen mit dichten Ansammlungen gelapptkerniger Leucocyten angefüllt, dazwischen abgeschilferte Alveolardeckzellen und Makrophagen. An mehreren Stellen ist es zu größeren Einschmelzungsherden gekommen. Hier lassen sich Lungenstrukturen nicht mehr erkennen. Es finden sich hier ausschließlich Ansammlungen gelapptkerniger Leucocyten. In den Bronchiallumina und deren Wandungen Ansammlungen gelapptkerniger Leucocyten. Vereinzelt finden sich kleinherdige Blutungen. Weiterhin kleine Abschnitte von Alveolen, die eine eosinrote, homogene, zum Teil aber auch etwas körnige Masse enthalten.
Diagnose: Massive abszedierende Bronchopneumonie.

Leber: Regelrechter Organaufbau mit zarten Periportalfeldern und regelrechten Läppchenstrukturen. Sinusoide erweitert, prall mit Erythrocyten gefüllt, keine Blutbildungsherde. Im Fettschnitt findet sich eine ausgeprägte fleckförmige, fein- bis mittelgroßtropfige Verfettung. Keine Blutbildungsherde, keine Eisenpigmentablagerungen.
Diagnose: Hyperämie und fleckförmige fein- bis mittelgroßtropfige Verfettung der Leber.

Milz: Altersentsprechender Organaufbau. Relativ kräftig entwickelte Follikel. Die rote Pulpa weist in den äußeren Abschnitten reichlich Blut auf. Im übrigen ist die Pulpa relativ zellreich.

Nieren: Regelrechter Aufbau von Mark und Rinde, zarte Glomerula. Tubuli etwas unterschiedlich weit, insgesamt kein pathologischer Befund. Gefäße nicht hyperämisch.

Nebennieren: Altersentsprechender Aufbau der Außenzone mit fasciculärem Bau. Die Innenzonenabschnitte zeigen ausgedehnte regressive Veränderungen, Gefäße hyperämisch.
Diagnose: Hyperämie der Nebennieren.

Pankreas: Regelrechter Läppchenaufbau, vereinzelt regelrecht aufgebaute Langerhans'sche Inseln. Ganz vereinzelt Lymphfollikel. Gangsystem unauffällig, Gefäße strotzend mit Erythrocyten gefüllt.

Skelettmuskulatur: Regelrechter Aufbau der Muskelbündel mit regelrechten Zell- und Kernstrukturen. Veränderungen, wie sie im Fall I (Sektions-Nr. 461/66) nachgewiesen wurden, lassen sich nicht erkennen (siehe Abb. 3 a).

Großhirn und Hirnstamm wurden an zahlreichen Stellen untersucht. Der Hirnmantel ist infolge des Hydrocephalus internus stark abgeflacht. In den äußeren Abschnitten erkennt man eine altersentsprechende unreife Hirnrinde, die von zarter, weicher Hirnhaut überzogen wird, deren Gefäße blutreich sind. Weiterhin erkennt man Markstrukturen, die ebenfalls erheblich abgeflacht sind. Das Ependym ist überwiegend abgeschilfert und läßt sich nur an ganz vereinzelten Stellen als schmaler Zellsaum erkennen. In den inneren Abschnitten kommen hier und da geringe Gliazellansammlungen vor. Der Hirnstamm wurde in Stufen untersucht (I - IV). Man findet im Bereich des Mittelhirns einen winzigen Aquädukt, der von wenigen Ependymzellen ausgekleidet ist. Insgesamt erscheint der Aquädukt sehr schmal (I). Auf weiteren Schnitten, die bereits den Übergang zum Kleinhirn enthalten, wird der Aquädukt noch schmaler (II). Im Präparat III läßt sich der Aquädukt nicht nachweisen, der 4. Ventrikel ist auch noch nicht angeschnitten. Das Kleinhirn zeigt altersentsprechende Strukturen. Es finden sich in der Gegend der Brücke und an der Basis des Kleinhirns herdförmig kleinere, frischere Blutungen mit alten Pigmentablagerungen in der Umgebung, sowie andere kleine Herde mit Gliaproliferationen, die fein und zum Teil großschollig Eisenpigment phagocytiert haben. Präparat IV zeigt Schnitte aus dem Bereich des 4. Ventrikels, der eine Ependymauskleidung aufweist und reichlich Plexus corioideus enthält. Dieser ist in den zentralen Abschnitten unterhalb des Kleinhirns und in dem regelrecht keilförmig angelegten 4. Ventrikel nachweisbar. Es finden sich aber auch beiderseits der Medulla und dem Kleinhirn in größeren Arealen Strukturen des Plexus corioideus. In der Medulla oblongata läßt

sich kein Zentralkanal nachweisen.

Gehirnbefund: Nach längerer Formolfixation wurde das Gehirn seziert. Das Gehirn ist durch hochgradige Flüssigkeitsansammlung im Innern in ein sackförmiges Gebilde umgewandelt. Das Großhirn läßt an der Oberfläche eine Furchen- und Windungsstruktur vermissen. Man sieht feingeäderte Gefäße. Besonders in den medialen Abschnitten, etwa entlang des Sinus sagittalis, in deren Bereich die Hemisphären verstrichen sind, ist der Hirnmantel nur noch membrandünn. In den seitlichen und basalen Abschnitten beträgt die Dicke etwa 0,5 cm. Die Innenauskleidung des ausgeweiteten Gehirns ist glatt. Im Zentrum erkennt man basal im Innern beiderseits zwei stark ausgeweitete Foramina monroi. Der 3. Ventrikel erscheint nur gering ausgeweitet. Beiderseits erkennt man zwei wulstförmig angelegte Thalami. Nach hinten zu endet der 3. Ventrikel blind. Das Kleinhirn und der Hirnstamm erscheinen makroskopisch regelrecht angelegt. An der Hirnbasis sind die Hirnnerven regelrecht angelegt. Das Infundibulum und die Hypophysen wurden nachgewiesen.

III. Diskussion

Die Diskussion setzt sich zur Aufgabe, die Besonderheiten des angeborenen Hydrocephalus bei zwei Geschwistern herauszustellen und die pathogenetischen und ätiologischen Faktoren, die beim Hydrocephalus internus und bei der Arthrogryposis multiplex congenita in Betracht kommen, darzustellen. Schließlich wird der Versuch unternommen, die Erkrankung der beiden Geschwister nosologisch einzuordnen.

A. Definition und Einteilung des angeborenen Hydrocephalus

Beim Hydrocephalus (= Wasserkopf = Gehirnwassersucht) handelt es sich um eine Ansammlung von Flüssigkeit unter Druck (FORD 1960) in den Ventrikeln des Gehirns oder in den Subarachnoidalräumen. Danach läßt sich ein Hydrocephalus internus von einem Hydrocephalus externus unterscheiden. Ob letzterer primär entstehen kann, wird angezweifelt (DE LANGE 1929).

Der Hydrocephalus kann in jedem Lebensalter, wie auch im praenatalen Leben, entstehen. Dieser Hydrocephalus connatus ist hier von besonderem Interesse. Er muß seine volle

Ausbildung nicht schon bei der Geburt haben, sondern kann post partum auf angeborener Grundlage entstehen (WEYGAND 1918).

Beim Hydrocephalus connatus und beim Hydrocephalus, der sich vor dem knöchernen Verschluß der Schädelnähte entwickelt, kommt es zu einer Vergrößerung des Kopfes mit typischen Symptomen. Am auffälligsten ist dabei das Mißverhältnis zwischen dem Gesichtsschädel und dem überdimensionierten Hirnschädel, dessen Form allerdings sehr unterschiedlich sein kann. Bei extremen Graden führt die Vergrößerung des Kopfes, bedingt durch vermehrte Flüssigkeit ohne Vermehrung der Hirnsubstanz, zur mechanischen Beeinträchtigung der Beweglichkeit des Individuums. Der auf die Gehirnsubstanz ausgeübte Druck führt sekundär zu einer Gehirnatrophie, was sich neben den Symptomen des erhöhten Hirndrucks in weiteren neurologischen und psychiatrischen Symptomen äußert.

Die Sterblichkeit der Individuen mit Hydrocephalus connatus im frühen Kindesalter ist außerordentlich hoch, wie sich aus der Durchsicht der Literatur ergibt (TÜNTE 1965). TÜNTE (1965) gibt in einer Tabelle an, daß von 169 männlichen Merkmalträgern mit isolierter Hydrocephalie nur 68 % lebend ge-

boren wurden. Nach 24 Std. waren 20 %, nach 10 Tagen 27 %, nach 28 Tagen 30,4 % und im Laufe des ersten Lebensjahres 53 % der Kinder verstorben. Nur 47 % überlebten demnach das erste Jahr.

Der angeborene Hydrocephalus ist keine spezifische Erkrankung mit spezifischer Ursache, sondern ein Symptom (FISCHER 1942) der Vermehrung des Liquors oder einer Störung des Liquorabflusses. Hierfür können wiederum eine ganze Reihe von Verbildungen, Primärerkrankungen oder Verbildungen auf Grund von abgelaufenen Primärerkrankungen verantwortlich gemacht werden.
Die folgende Einteilung gibt eine Übersicht über das breite Spektrum der Ursachen, die zu den verschiedensten Entstehungsweisen des Hydrocephalus führen.

I. Störung des Gleichgewichtes zwischen Liquorsekretion und -absorption.

   a) Hypersekretion (LUND 1956, FORD 1960, COOPER 1963, ESSBACH 1963)

   b) mangelhafte Absorption (LAURENCE 1959)

   (a) und b) spielen insgesamt eine geringe Rolle als Ursachen)

II. Störung der Zirkulation bzw. des Abflusses des Liquors (Verlegung bzw. Stenosierung der Liquorwege)

a) Mißbildung (erblich ?)

1. Aquäduktstenose (FANCONI 1934, BICKERS und ADAMS 1949, WELTER 1968)
2. Stenose der Foramina Luschkae und Magendie (MACGREGOR 1960)
3. im Rahmen eines Status dysrhaphicus (mit Spina bifida) mit oder ohne Arnold-Chiari'-scher Mißbildung (BORLE 1953)

b) Tumoren und Cysten im Schädelinneren (intracerebral und extracerebral, intracraniell)

c) Entzündung und postinfektiöse Gliose (vor allem des Aquaeductus)

eitrige Meningitis (PETERS 1958)
tuberkulöse Meningitis bzw. Encephalitis (PETERS 1958, PARKER und KERNOHAN 1933)
Syphilis (PETERS 1958, PARKER und KERNOHAN 1933)
Toxoplasmose (conn.) (PETERS 1958, BAMATTER 1950, THALHAMMER 1967)
Listeriose
Rubeola (BAMATTER 1950)
Cytomegalie (THALHAMMER 1967)

d) toxische Ursachen

Röntgenstrahlen (THALHAMMER 1967)
Avitaminosen (zit. n. BORLE 1953)
hormonell (zit. n. BORLE 1953)
Schwangerschaftstoxikose (BORLE 1953)
chemische Substanzen (BORLE 1953)
Hypoxidose (BÜSING 1959)
chronischer Alkoholabusus (Keimschädigung) (WEIDENMÜLLER 1937, ZIMMER 1952)

e) traumatisch

Geburtstraumen
Fruchtwassermangel, Hydramnion
Lageanomalie

f) weitere Faktoren, die eigentlich nicht als Ursachen anzusprechen sind:

Hohes Gebäralter der Mutter (MURPHY 1937, INGALLS et al. 1954)
Reihenfolge der Geburten (PENROSE 1946, MURPHY 1936, INGALLS et al. 1954, von BENNET 1964 abgestritten)
Erbfaktoren

B. Definition und ätiologische Probleme der Arthrogryposis multiplex congenita

Die Arthrogryposis multiplex congenita ist eine angeborene, nicht progressive Erkrankung (GILMOUR 1946, LA ROCHE und RICHARD 1965), bei der eine multiple Gelenkstarre im Vordergrund des klinischen Erscheinungsbildes steht. Es ist sowohl die aktive, als auch die passive Beweglichkeit gehemmt im Sinne der Fixation des befallenen Gelenkes in Flexion oder Extension. Daher ist der Name "Arthrogryposis" (= Gelenksverkrümmung) nur bedingt richtig.
Mit Ausnahme von Kiefergelenk und Wirbelsäule können alle Gelenke des Körpers befallen sein (STERN 1923), zumeist jedoch die großen Extremitätengelenke, vor allem Schulter-, Ellenbogen-, Hüft- und Kniegelenk. Dazu können Rotationen der Arme und Oberschenkel kommen. Die Symptomatik ist insgesamt sehr variabel, was sich letztlich in den zahlreichen unterschiedlichen Bezeichnungen der verschiedenen Autoren wiederspiegelt. LEIBER und OLBRICH (1966) geben 17 Synonyma der Arthrogryposis multiplex congenita an Darunter "Guérin-Stern"-Syndrom nach GUERIN, der 1880 sehr genau 5 Fälle beschrieb, die dem Symptomenkomplex entsprechen, der später von der Mehrzahl der Autoren Arthro-

gryposis multiplex congenita genannt wurde. Zu der Symptomatik sei noch gesagt, daß die befallenen Gelenke in einer bestimmten Lage, die Ellenbogengelenke meist in Extension, ebenso Hüft- und Kniegelenke, fixiert sind (HASSE 1945). Gelenkkapsel und umliegendes Gewebe können verdickt sein (STERN 1923), was zu einer spindel- bis zylinderförmigen Auftreibung der Gelenke führt (HASSE 1945). Es besteht immer eine Muskelatrophie bzw. Hypoplasie mit vermehrter Bindegewebsbildung (HASSE 1945, FRISCHKNECHT und Mitarb. 1960), aber keine Kontrakturen der Muskeln und Sehnen oder Mißbildung der Gelenkflächen (STERN 1923).

Die Arthrogryposis kann mit recht verschiedenen Mißbildungen und angeborenen Defekten kombiniert sein (FRISCHKNECHT und Mitarb. 1960, ROMPE 1968).
Zur Prognose ist zu sagen, daß manchmal mit psychotherapeutischer Behandlung und täglicher passiver Bewegung eine Besserung erzielt wurde.
KATZEFF (1943) berichtet von chirurgischer Korrektur mit recht gutem Erfolg.

Histologisch findet sich bei der Muskulatur insgesamt eine Atrophie, auch fettige Degeneration (POTTER 1961). Die einzelnen Muskelfasern zeigen ein ungeordnetes Bild. Sie können spiralig verzogen sein. Insgesamt herrscht Atrophie der

einzelnen Fasern vor (GILMOUR 1946, POTTER 1961). GILMOUR nimmt an, daß es sich bei den atrophisch erscheinenden Muskelfasern eventuell auch um in der Entwicklung gehemmte Fasern handeln kann.

Neben diesen Veränderungen an der Muskulatur finden sich auch am Nervensystem pathologische Veränderungen. Bei den meisten Beschreibungen steht eine Abnahme der Zahl der Vorderhornzellen im Vordergrund (GILMOUR 1946, FOWLER 1959, POTTER 1961). Das steht in Übereinstimmung mit Tierbefunden. Bei einer Serie von 23 Kälbern mit Arthrogryposis multiplex congenita fehlten die Vorderhornzellen oder ihre Zahl war stark vermindert (WHITTEM 1957). Darüber hinaus beschrieben FOWLER (1959) und FRISCHKNECHT und Mitarb. (1960) Degenerationen des Vorderseitenstrangsystems. FOWLER erwähnt eine Mikropolygyrie.

Diese Befunde in der Muskulatur und im Nervengewebe führten zu der Überlegung, ob nicht die Erkrankung des Nervensystems die Erkrankung der Muskulatur bedinge oder ob umgekehrt die hypoplastische Muskulatur die Erscheinungen im Nervengewebe hervorruft (ROMPE 1968). POTTER (1961) nimmt die Läsionen des Nervensystems als Ursache für die Muskelatrophie an, wobei es allerdings unklar bleibt, wie

die von STERN (1923) und HASSE (1945) beschriebene Bindegewebsvermehrung zu erklären ist.
SANDBANK und COHEN (1964) teilen die Fälle von Arthrogryposis in zwei Gruppen: 1. solche mit pathologischen Befunden und 2. solche ohne pathologische Befunde im Nervensystem.
Bei der ersten Gruppe wäre die Erkrankung des Nervensystems, bei der zweiten Gruppe die Erkrankung der Muskulatur als primär anzusehen.

Die Ätiologie der Arthrogryposis multiplex congenita ist noch vollständig ungeklärt. In manchen Fällen scheint familiäres Auftreten vorzuliegen, so daß einige Autoren eine hereditäre Ätiologie diskutieren (FRISCHKNECHT und Mitarb. 1960, LA ROCHE und RICHARD 1965). FRISCHKNECHT nimmt jedoch daneben auch nicht genetisch bedingte ätiologische Faktoren an. HASSE (1945) und ROMPE (1968) lehnen die Familiarität ab. PFEIFFER und HÜTHER (1963) berichten über eine Trisomie des Chromosoms Nr. 18 unter dem Bild einer Arthrogryposis multiplex congenita. STERN (1923) gibt drei ätiologische Möglichkeiten an:

1. Fehlentwicklung des Eies oder des Foetus
2. Intrauterine Gelenkserkrankung (Periarthritis)
3. Intrauteriner Druck und intrauterine Zwangshaltungen.

BECKMANN und Mitarb. (1964) machen außerdem Hypoxidosen, Vitamin B 12-Mangel, Strahlen, Embryopathien und fetale Infektionskrankheiten verantwortlich.

C. Einordnung der beiden eigenen Beobachtungen

Die Besonderheit der beiden mitgeteilten Beobachtungen besteht darin, daß

1. es sich um zwei Geschwister mit angeborenem Hydrocephalus handelt;
2. in der Tatsache, daß es Brüder sind;
3. bei dem ersten der beiden Geschwister eine seltene Kombination mit einer Arthrogryposis multiplex congenita vorliegt.

Die Zirkulationsstörung ist durch den völligen Aquäduktverschluß in unseren beiden Fällen ausreichend erklärt. Für eine entzündliche oder postinfektiöse Genese ist anamnestisch, klinisch und pathologisch-anatomisch kein Anhaltspunkt zu finden. Im ersten Fall muß an die Möglichkeit einer Hypoxidose des Embryos, hervorgerufen durch die Kreislaufstörungen und Ohnmachten der Mutter in der ersten Schwangerschaftshälfte gedacht werden. Als ätiologischer Faktor ist das wenig wahrscheinlich, da in der ersten Schwangerschaftshälfte der Aquädukt noch sehr weit

.st und erst im Verlauf der Schwangerschaft enger wird (BICKERS und ADAMS 1949). Außerdem führt Sauerstoffmangel nur spät in der zweiten Schwangerschaftshälfte (Foetalzeit) unter Umständen zu einem Hydrocephalus (THALHAMMER 1967). Zudem ist es wenig wahrscheinlich, daß zwei Geschwister zum gleichen Zeitpunkt unter hypoxidotischen Bedingungen einen Hydrocephalus internus entwickeln.

Auf Grund der klinischen und pathologisch-anatomischen Untersuchungen ist sonst keine sinnfällige Erklärung des Aquäduktverschlusses möglich.

Eine ähnliche Situation, nämlich das Fehlen jeder exogenen Ursache bei mehrfachem Auftreten von angeborenem Hydrocephalus bei Geschwistern, fand zum Beispiel auch BORLE (1953) vor. Männliche eineiige Zwillinge und deren älterer Bruder wiesen einen angeborenen Hydrocephalus auf. Angesichts des Geschwisterbefundes, für dessen Genese exogene Ursachen nicht nachgewiesen werden konnten, zog BORLE (1953) einen genetischen Faktor in Erwägung.

Außer BORLE befaßte sich eine Reihe von Autoren mit der eventuellen Erblichkeit des angeborenen Hydrocephalus internus (PISENTI 1900, SIEMENS 1924, FANCONI 1934, POLMAN 1950, GELLMAN 1959, EDWARDS 1961, NEEDLEMAN

und ROOT 1963, WARREN und Mitarb. 1963, ABDUL-KARIM und Mitarb. 1964, WILLIAMSON 1965, TÜNTE 1965, AASE et al. 1968, WELTER 1968).

Keine dieser Arbeiten und der weiteren in der Tabelle enthält Angaben über entsprechende Untersuchungen zum Ausschluß von Chromosomenaberrationen.

Die Beschreibungen einiger dieser Autoren deuten darauf hin, daß es einen rezessiv geschlechtsgebundenen erblichen Hydrocephalus gibt, der durch angeborene Aquäduktstenose oder durch völligen Aquäduktverschluß entsteht (FANCONI 1934, BICKERS und ADAMS 1949, KLEIN 1954, EDWARDS und Mitarb. 1961, NEEDLEMAN und ROOT 1963, WARREN und Mitarb. 1963, SYMONDS 1965, TÜNTE 1965, WILLIAMSON 1965, WELTER 1968). Dieses Syndrom soll nach EDWARDS (1961) das Resultat einer Genmutation auf einem X-Chromosom sein. Bei Gegenwart eines zweiten, gesunden X-Chromosoms wird der schädliche Einfluß durch das gesunde Allel vollständig ausgeschaltet (EDWARDS und Mitarb. 1961). So wäre zu erklären, daß in den entsprechenden Fällen nur die männlichen Familienmitglieder (XY) erkranken und nicht die weiblichen (XX), welche jedoch die Überträger sind. Ausführliche Stammbäume enthalten die Arbeiten von EDWARDS (1961),

EDWARDS und Mitarb. (1961) und WILLIAMSON (1965).
Trotz der ablehnenden Haltung, mit der einige Autoren dieser Erklärung der Ätiologie des congenitalen Hydrocephalus gegenüberstehen (FREYGANG 1936, FISCHER 1942), kann man einem kleinen Teil der Fälle von angeborenem Hydrocephalus diese Entstehungsweise zusprechen, zumal die Familienbefunde, besonders von EDWARDS (1961), EDWARDS und Mitarb. (1961), NEEDLEMAN und ROOT (1963), WARREN und Mitarb. (1963), ABDUL-KARIM (1964) und WILLIAMSON (1965) sehr überzeugend sind (siehe Tabelle).
Die Theorie des erblichen Hydrocephalus läßt sich außerdem durch sehr interessante Tierbefunde stützen (CLARK 1932, ZIMMERMANN 1933, BERRY 1961). Sie berichten vom erblichen Hydrocephalus bei Mäusen. ZIMMERMANN (1933) spricht von einem einfach rezessiven, autosomalen Gen, von ihm "Gen hyd." genannt, das sich in weitgehenden Veränderungen des gesamten Organismus manifestiert, wobei als auffallendster Befund Wasserkopf, daneben Zwergwuchs, Sterilität, Atemstörungen und sehr frühe Sterblichkeit zu beobachten sind.
In den beim Menschen beobachteten Fällen von geschlechtsgebundenen erblichem Hydrocephalus war, soweit entsprechende Untersuchungen vorgenommen wurden, die Entstehung auf

eine Aquäduktstenose oder einen Aquäduktverschluß zurückzuführen. BICKERS und ADAMS (1949) beschreiben folgenden Mechanismus in der Entwicklung des Aquaeductus Sylvii: Das Lumen nimmt in der Foetalzeit vom zweiten Foetalmonat bis zur Geburt stetig ab, um nach der Geburt entsprechend dem übrigen Wachstum wieder zuzunehmen. Diese Einengung in utero kann nun überschießend sein, was zu einer connatalen Stenose führt. Daher entsteht ein angeborener Hydrocephalus meist in der zweiten Schwangerschaftshälfte (THALHAMMER 1967). Die Verengung kann auch postnatal fortschreiten, was ebenfalls zu einem Hydrocephalus durch relative Aquäduktstenose führt.

In unserem Fall würden mehrere Tatsachen für eine erbliche Form des angeborenen Hydrocephalus sprechen:

1. Es handelt sich um Geschwister und außerdem um zwei Knaben. Letzteres ist allerdings nur eine Vorbedingung für die vorsichtige Vermutung einer geschlechtsgebundenen Erblichkeit (siehe oben).

2. In beiden Fällen zeigte sich das völlig identische morphologische Bild eines vollständigen Aquäduktverschlusses, für dessen Genese exogene Faktoren nicht nachgewiesen werden konnten. Das würde ebenfalls für eine Fehlbildung

auf Grund eines Gendefektes schließen lassen, wie FANCONI 1934, BICKERS und ADAMS 1949, KLEIN 1954, EDWARDS und Mitarb. 1963, SYMONDS 1965, WILLIAMSON 1965 und WELTER 1968 an Hand von Beispielen zeigten.

3. Weiter fanden sich vor allem im ersten Fall die Kombination mit weiteren Mißbildungen (siehe unten), was nach EDWARDS (1961) vielleicht auf die Wirkung eines einzigen Gens zurückzuführen sein kann.

4. Der den beiden Kindern mit Hydrocephalus vorausgegangene Abort sowie die beiden Aborte und das mißgebildete Kind der Schwester der Mutter unserer Fälle lassen eine familiäre Belastung vermuten.
   Das dritte gesunde Kind schließlich, das ebenfalls ein Knabe ist, dürfte wohl glücklicherweise eine intakte Chromosomenpaarung besitzen. Der Erbgang läßt das ohne weiteres zu, da keine Monozygotie vorliegt, bei welcher auch weibliche Familienmitglieder befallen sein könnten. Bei Heterozygotie entscheidet der Zufall über die Auswahl des vererbten X-Chromosoms.

Aus den oben angeführten Gründen geht hervor, daß es sich möglicherweise um eine erbliche und daher bei Geschwistern

auftretende Form des angeborenen Hydrocephalus handelt.

Die weiteren Befunde, welche beide Knaben übereinstimmend aufwiesen, wie Pupillenstörungen, Nystagmus und Krämpfe, sind wohl auf eine cerebrale Störung durch den exzessiven Hydrocephalus zurückzuführen.
Daneben finden sich kleinere Mißbildungen; bei beiden Knaben eine Penishypoplasie. Dazu existiert ein Parallelfall bei WEYGAND (1924). Das erste Kind zeigte eine Mikrognathie und eine Ohrmißbildung. Diese variablen Möglichkeiten der Begleitbefunde gehen aus der Tabelle mit Literaturfällen hervor. Man faßt das unter dem Begriff der multiplen Mißbildungen zusammen, die den Hydrocephalus begleiten können (ABDUL-KARIM 1964). Bei den Hydrocephalusfällen von EDWARDS (1961) und WARREN und Mitarb. (1963) fanden sich Daumenmißbildungen, bei AASE et al. (1968) Ohrmißbildungen und "Arthrogryposis".

Welcher Zusammenhang besteht mit der Arthrogryposis multiplex congenita im ersten Fall?
Diese Kombination ist selten. Sie wurde von GILMOUR (1946), CHAPMAN und EVANSTON (1949) beobachtet, FRISCHKNECHT und Mitarb. (1960) sowie BUCHHOLZ (1956) fanden bei drei Geschwisterfällen mit Arthrogryposis multiplex congenita einmal die Kombination mit Hydrocephalus. Bei den erstgenann-

ten Autoren war ein Knabe von beidem befallen; bei BUCHHOLZ (1956) ein Mädchen. Schließlich erwähnt POTTER (1960) den gemeinsamen Befund Spina bifida, Hydrocephalus, Arthrogryposis und Klumpfuß. Keiner dieser Autoren ging auf die Besonderheit dieser Mißbildungskombination näher ein. Nur GIORDANO (1937) lehnt jegliche Beziehung zwischen den beiden Mißbildungen ab; er stützt sich auf einen eigenen Fall.

Da die Entstehungsweise und der Entstehungszeitpunkt der Arthrogryposis multiplex congenita nicht genau geklärt sind und außerdem keine anatomische oder funktionelle Beziehung zu der Gehirnmißbildung besteht, muß das gemeinsame Auftreten beider Mißbildungen entweder dem Zufall zugeschrieben werden oder der polyphänen Wirkung eines oder mehrerer Gene; daher gemeinsames Auftreten im ersten Fall und isolierter Hydrocephalus im zweiten Fall.

Die Arthrogryposis multiplex congenita besitzt selbst ein kompiexes Erscheinungsbild, begleitet von Mikrogenie und Ohrmißbildungen (PFEIFFER und HÜTHER 1963).

Diese unterschiedlichen Grade und Kombinationen von Mißbildungen sind die Auswirkung eines Genotyps, dessen Vielgestalt, u.a. beeinflußt durch exogene Faktoren, zu vielfältigen Erscheinungen im Phänotyp führt. Der Hydrocephalus,

wie auch alle anderen hier beobachteten Mißbildungen, sind im Sinne BRENNER's (1951) als "Teilmanifestationen polyphäner Genwirkung" aufzufassen.

IV. Zusammenfassung

I. Zwei im Abstand von 20 Monaten geborene Brüder kamen mit connatalem Hydrocephalus internus zur Welt und verstarben nach 4 Tagen bzw. wenigen Wochen unter Zeichen zunehmenden Hirndrucks an Bronchopneumonien. Beim zweiten Kind wurde versucht, durch Anlage eines Spitz-Holter-Ventils den Hirndruck zu beheben. Der erste der beiden Brüder litt außerdem an einer Arthrogryposis multiplex congenita.

II. Pathologisch-anatomisch fand sich bei beiden Kindern als Ursache des Hydrocephalus ein vollständiger Verschluß des Aquaeductus cerebri.

III. Aus der Literatur wurden alle bisher bekannten Mitteilungen über familiär gehäuftes Auftreten des Hydrocephalus internus tabellarisch zusammengefaßt.

IV. Es werden die Möglichkeiten der Pathogenese des angeborenen Hydrocephalus internus dargestellt

1. in Störungen des Gleichgewichtes zwischen Liquorsekretion und -absorption und
2. Störungen der Zirkulation bzw. des Abflusses des Liquors.

Aus der Literatur werden die verschiedenen ätiologischen Gesichtspunkte zusammengestellt.

V. Die Ätiologie und Pathogenese der Arthrogryposis multiplex congenita ist unbekannt. Aus der Literatur werden die pathogenetischen und ätiologischen Probleme zusammengestellt.

VI. Die Hydrocephalie der beiden Brüder wird als möglicherweise genetisch bedingt angesehen.

VII. Die Kombination eines angeborenen Hydrocephalus internus mit einer Arthrogryposis multiplex congenita läßt sich bisher nicht befriedigend erklären, jedoch deutet auch sie auf eine genetisch bedingte Schädigung hin.

V. Tabelle der Literaturmitteilungen über mehrmaliges Auftreten von Hydrocephalus congenitus bei Geschwistern und in Familien.

In der folgenden Tabelle sind alle erreichbaren Berichte über mehrmaliges Auftreten von Hydrocephalus congenitus bei Geschwistern und in Familien chronologisch nach dem Jahr der Veröffentlichung geordnet und die Befunde in Stichworten wiedergegeben.

In 5 Fällen war die Originalveröffentlichung nicht zu bekommen, so daß nach anderen Autoren zitiert werden mußte.

Autoren	Jahr	Fälle	Exitus	Familiär	Ursachen n. Ansicht d. Autoren	Bemerkungen
FRANK, J. P.	1792-1824	5 Geschwister, davon zeigen 3 Knaben Hydrocephalus u. Spina bifida; 2 Mädchen haben einen "dicken Kopf"				zit. n. BORLE
BUTLER-SMYTHE, A. C.	1889	5 Kinder einer Mutter 1. m. sehr großer Kopf, der sich vergrößerte 2. w. Hydrocephalus Spina bifida 3. m. Hydrocephalus Spina bifida 4. m. "großer Kopf" 5. w. Hydrocephalus Spina bifida	 9 Mon. 7 Wo. 3 Wo. -- 5 Wo.	Mutter gesund Vater "großer Kopf"; 4 Brüder d. Mutter starben i. d. Kindheit, alle hatten einen zu großen Kopf		keine genauen Angaben, ob es sich wirklich um Hydrocephalus handelt
WINKEL, F.	1889	zitiert Fälle von: CASTELLI: 2 hydrocephale Kinder einer Mutter				

Autoren	Jahr	Fälle	Exitus	Familiär	Ursachen n. Ansicht d. Autoren	Bemerkungen
		GÖHLIS: 6 hydrocephale Kinder einer Mutter FRANK, P.: 7 hydrocephale Kinder einer Mutter				die genauen Quellen waren leider nicht zu erfahren
BOURNEVILLE, D. M.	1894	1. Fall: 6 Geschwister 1. m. Hydrocephalus 2. m. Hydrocephalus 3. m. gesund 4. w. gesund 5. w. gesund 2. Fall: 4 Geschwister 1. w. hydrocephale Kopfform 2. w. hydrocephale Kopfform 3. w. normal 4. m. Hydrocephalus	15 Mon. 29 Mon.	Cousin, wahrscheinlich Hydrocephalus von anderem Vater		

Autoren	Jahr	Fälle	Exitus	Familiär	Ursachen n. Ansicht d. Autoren	Bemerkungen
D'ASTROS, L.	1898	Fall v. P. MARIE u. SAINTON Vater u. Sohn Hydrocephalus				
PILCZ, A.	1899	10 Geschwister, davon 6 Hydrocephalus 4 mikrocephale Idioten		5 gestorben 1 w. mit Hydrocephalus lebt u. hat 4 imbecille Kinder		
PISENTI, G.	1900	6 Geschwister 1. m. Hydrocephalus Kataract Nystagmus 2. w. kein Hydrocephalus, Strabismus convergens 3. Zwillinge 4. m. Hydrocephalus Kataract Nystagmus w. normal	6 J. +	Eltern blutsverwandt(Vetter u. Kusine 1. Gr.) außerdem i. d. Familien häufig Nerven- u. Geisteskrankheiten	erbliche Belastung	

Autoren	Jahr	Fälle	Exitus	Familiär	Ursachen nach Ansicht d. Autoren	Bemerkungen
		5. w. tub. Meningitis 6. m. Hydrocephalus Kataract Nystagmus	3 J.			
ALLINGHAM, W.	1904	bei 13 Schwangerschaften einer Mutter 4 Hydrocephalus 4 Fehlgeburten 5 normale Kinder				keine Angaben über Geschlecht der Kinder
WIENER	1906	von 3 Geschwistern 2 mit Hydrocephalus			es konnten keine ursächlichen Momente erhoben werden	
ROOTH, J.A.	1911	Pygopagen, beide w. scheinen im Alter von 2 1/2 J. beide hydrocephal zu sein				

Autoren	Jahr	Fälle	Exitus	Familiär	Ursachen n. Ansicht d. Autoren	Bemerkungen
STRAUB, H.	1918	5 Geschwister 1. m. Hasenscharte u. Klumpfüße u. -hände 2. w. Hydrocephalus (leicht), multiple Kontrakturen d. Extremitäten 3. w. Hydrocephalus (leicht), sonst identisch mit vorigem Fehlgeburt 4. m. frei von Mißbildungen 5. w. lebt, frei von Mißbildungen	1 Tag 1 Tag		evtl. Mangel an Fruchtwasser	Hydrocephalus wird nur aus der Kopfform diagnostiziert, daher fraglich
WEYGAND, W.	1918	2 Geschwister 1. m. Hydrocephalus Spina bifida 2. ? Hydrocephalus	2 Wo. einige Mon.		beim 2. Kind fand sich ein Papillom d. Plexus chorioideus	sehr ungenaue u. unvollständige Angaben

Autoren	Jahr	Fälle	Exitus	Familiär	Ursachen n. Ansicht d. Autoren	Bemerkungen
SIEMENS, H.W.	1924	eineiige Zwillinge, m.m., beide Hydrocephalus externus, einer lebt, einer starb an Bronchopneumonie			erblich	Diagnose Hydrocephalus externus fraglich
WETTERWALD, M.	1924	4 Schwangerschaften 1.w. normal 2.w. reife Totgeburt 3.m. Hydrocephalus Hypospadie 4.m. Hydrocephalus schwere Genitalmißbildung				
IREATA, D. u. HARGUIN-DEGUY, E.	1926	2 Geschwister, beide Hydrocephalus				zit. nach BORLE
DESOUBRY	1927	bei 3 Schwangerschaften 3 hydrocephale Mißgeburten			nimmt Entstehung im letzten Schwangerschaftsmonat an	

Autoren	Jahr	Fälle	Exitus	Familiär	Ursachen n. Ansicht d. Autoren	Bemerkungen
FANCONI, G.	1934	sämtl. 4 männl. Nachkommen eines Elternpaares mißgebildet; 3 mit Hydrocephalus (Idioten), 1 mit Hasenscharte u. Wolfsrachen (Frühgeburt, starb mit 2 Tagen).		alle weibl. Nachkommen gesund	geschlechtsgebundene Vererbung	
WEISE, G.	1935	Zwillingspaar 1. Syringomyelie, leichter Hydrocephalus, Skoliose, leichter Schwachsinn				zu Hydrocephalus kein Kommentar, da Nebenbefund
CONRAD, K.	1936	eineiige Zwillinge, m. m., beide leichter Hydrocephalus, Epilepsie, Sprachstörung				zu Hydrocephalus im Rahmen der Arbeit kein Kommentar

Autoren	Jahr	Fälle	Exitus	Familiär	Ursachen n. Ansicht d. Autoren	Bemerkungen
DE LANGE, C.	1936	identische Zwillinge beide Hydrocephalus				
STROINK, J.A.	1937	Zwillinge, w.w. Eiigkeit unklar beide Hydrocephalus, Spina bifida u. Klumpfüße				
WEIDEN-MÜLLER, K.	1937	4 Geschwister 1. m. Syndaktylie, Hohlfuß 2. Zwillinge 3. w. Totgeburt Hämicranie Hemicephalus Encephalomeningocele m. Hydrocephalus Spina bifida NN-Hypoplasie, offenes Foramen ovale, offener Ductus Botalli	1 Tag		im speziellen Fall möglicherweise Schädigung d. Gene (chronisch) durch Alkohol	

Autoren	Jahr	Fälle	Exitus	Familiär	Ursachen n. Ansicht d. Autoren	Bemerkungen
		4. w. Hydrocephalus (Pyocephalus) Spina bifida aperta, Lähmung d. unteren Extremität, Klumpfüße, offenes Foramen ovale	6 Tage			
KOVATS, K.	1940	4 Geschwister, alle w. 3 mit Hydrocephalus				zit. nach BORLE
FISCHER, H.	1942	eineiige Zwillinge, m. m. starben beide an Bronchopneumonie, übereinstimmend Hydrocephalus internus m. Ependymitis granularis	6 J.		zieht die Schlußfolgerung: kein erblicher Hydrocephalus	

Autoren	Jahr	Fälle	Exitus	Familiär	Ursachen n. Ansicht d. Autoren	Bemerkungen
MURPHY, D. P.	1947	4 verschiedene Familien Fam. 2302 1. w. normal 2. w. Hydrocephalus 3. Geschl. unbekannt 4. w. Hydrocephalus 5. m. normal Familie 930 1. m. normal 2. m. Hydrocephalus 3. w. normal 4. m. normal 5. w. Hydrocephalus Familie 593 1. w. Hydrocephalus 2. w. Hydrocephalus 3. w. normal Familie 2234 1. m. Hydrocephalus 2. m. Hydrocephalus				

Autoren	Jahr	Fälle	Exitus	Familiär	Ursachen n. Ansicht d. Autoren	Bemerkungen
BAMATTER, F.	1949	eine Beobachtung v. Prof. E. HELD: Eine Mutter hatte 2 normale Mädchen u. 3 Knaben mit starkem Hydrocephalus				zit. nach BORLE
BICKERS, D.S. u. ADAMS, R.D.	1949	5 Geschwister 1. m. Hydrocephalus 2. w. normal 3. m. Hydrocephalus 4. w. normal 5. m. Hydrocephalus	13 Tage	Mutter ist eines v. 10 Geschw., 4 waren normal, bis auf diese Frau kinderlos, 4 m. Hydrocephalus, 1 m. normal, 1 m. Totgeburt	Nr. 5 vorgestellt, seziert, Aquäduktstenose	
CHAPMAN, J.C.F. u. EVANSTON, M.D.	1949	4 Schwangerschaften 1. w. Hydrocephalus Spina bifida 2. Abort, 2 1/2 Mon. 3. w. Hydrocephalus Spina bifida Arthrogryposis d. unteren Extremität, Klumpfuß	1 Std. 28 T.	Familienanamnese unauffällig		

Autoren	Jahr	Fälle	Exitus	Familiär	Ursachen n. Ansicht d. Autoren	Bemerkungen
		4. m. Hydrocephalus Spina bifida	63 Tage			
POLMAN, A.	1950	Gruppe A, Fall 120 eineiige Zwillinge, m. m., beide Hydrocephalus Gruppe A, Fall 121 1. m. Hydrocephalus 2. normal Gruppe B, Fall 3 1. Encephalocele 2. m. Spina bifida 3. w. Hydrocephalus Spina bifida 4. m. Hydrocephalus Spina bifida		Schwester d. Mutter hatte einen Abort; Schwester d. Mutter hatte ein Kind mit Hydrocephalus i. d. Familie väterlicherseits starben 2 Kinder mit angeborenen Mißbildungen	erbliche Disposition mit rezessivem Charakter anzunehmen für ZNS-Mißbildungen	
RECORD, R. G. u. McKEOWN, Th.	1951	zwei Zwillingspaare 1. Paar, m. m., beide Hydrocephalus, beide totgeboren 2. Paar, m. m., beide Hydrocephalus	1 Tag beide			von 68 Zwillingspaaren mit Mißbildungen nur 2 mit Hydrocephalus (Konkordant)

Autoren	Jahr	Fälle	Exitus	Familiär	Ursachen n. Ansicht d. Autoren	Bemerkungen
ZIMMER, K.	1952	1. Kind, w. gesund 2. Kind, m. Hydrocephalus	bei Geburt	Die Schwester d. Mutter hatte 1 m. Kind m. Hydrocephalus	evtl. Alkoholismus Ursache einer Keimschädigung	
BORLE, A.	1953	eineiige Zwillinge m. m., beide Hydrocephalus, der ältere Bruder ebenfalls Hydrocephalus			wahrscheinlich genetischer Faktor	
COHN, S. u. WEINBERG, A.	1956	1. m. normal 2. Zwillinge, w. w. 3. beide Hydrocephalus u. Achondroplasie 4. m. normal 5. w. Hydrocephalus Achondroplasie	2 Std. 48 Std.			

Autoren	Jahr	Fälle	Exitus	Familiär	Ursachen n. Ansicht d. Autoren	Bemerkungen
GELLMAN, V.	1959	eineiige Zwillinge, beide Hydrocephalus, geistig unterentwickelt, eine normale Schwester u. ein normaler Bruder; ein weiteres Kind mit 3 Tagen gestorben			genetische Ursache	
FORD, F.R.	1960	Kind mit Hydrocephalus		Tante mütterlicherseits hatte 2 Kinder, die beide mit sehr großen Köpfen starben	Ursache Hypersekretion; Hypertrophie des Plexus chorioideus v. Ventrikel 1 u. 2	
EDWARDS, J.H.	1961	Familie I in einer Generation haben 2 Brüder nur normale Kinder und die 4 Schwestern insgesamt:			In diesen Serien Hydroceph. mit leicht vergrößertem unregelmässigem Kopf oft	

Autoren	Jahr	Fälle	Exitus	Familiär	Ursache n. Ansicht d. Autoren	Bemerkungen
		6 m. Kinder mit Hydrocephalus 2 m. Kinder gesund 3 w. Kinder normal 1 Abort			kombiniert mit Spastik, auf die Beine beschränkte Kontrakturen u. Daumendeformitäten	
		Familie III 10 Geschwister 1 Totgeburt 5 m. Hydrocephalus 5 w. normal		Mutter hat 2 hydroceph. Brüder		
EDWARDS, J.H., NORMAN, R.M., ROBERTS, J.M.	1961	Familie IV ausführlicher Stammbaum; durch 3 Generationen Häufung von Hydrocephalusfällen; nur bei männl. Familienmitgliedern			ein Kind (Totgeburt) Sektion Aquäduktstenose geschlechtsgebundene rezessive Vererbung	
MEHNE, R.G.	1961	3 Geschwister 1. m. Hydrocephalus ohne weitere Defekte 2. w. Hydrocephalus 3. ? Hydrocephalus	3 Mon.			

Autoren	Jahr	Fälle	Exitus	Familiär	Ursache n. Ansicht d. Autoren	Bemerkungen
NEEDLEMAN, H. u. ROOT, A.W.	1963	Fall I 5 Geschwister 1. m. Hydrocephalus 2. m. Hydrocephalus 3. m. Hydrocephalus 4. w. normal 5. m. Hydrocephalus Fall II 1. Kind mit Hydrocephalus, dieselbe Mutter bekam von einem anderen Vater ein 2. Kind mit Hydrocephalus	11 Mon. 5 Mon. 4 Mon.		Rezessiv geschlgebundene Form des Hydrocephalus, besonders in Fall II, Mutter Überträgerin, da 2 verschiedene Väter	
WARREN, M.C., LU, A.T. u. ZIERING, W.H.	1963	1. Kind w. normal 2. m. Totgeburt, Hydrocephalus 3. Kind m. Hydrocephalus u. Deformitäten d. Daumen 4. Kind normal (w.) 5. Kind m. Hydrocephalus, hypoplastische Daumen, Aquäduktstenose	6 Mon. 18 Tage	Großmutter mütterlicherseits hatte 4 Totgeburten, weitere Häufung von Miß- und Totgeburten im mütterlichen Zweig	Syndrom des geschlechtsgebundenen, erblichen Hydrocephalus (durch Aquäduktstenose)	

Autoren	Jahr	Fälle	Exitus	Familiär	Ursache n. Ansicht d. Autoren	Bemerkungen
ABDUL-KARIM, R., ILIYA, F. u. ISKÁN-DAR, G.	1964	Fall I 1., 2. u. 3., m. m. m. normal 4. m. Totgeburt Hydrocephalus ohne weiteren Defekte 5. m. macerierter Foet mit Hydrocephalus u. Klumpfüßen 6. m. macerierter Foet mit Hydrocephalus ex. u. NN-hypoplasie 7. m. normal		Eltern blutsverwandt	genetische Ursache	
		Fall II 1. w. progressiver Hydrocephalus, erst mit 3 1/2 Mon. beginnend 2. m. Hydrocephalus int. u. weitere Gehirnmißbildungen 3. w. Hydrocephalus int. 4. w. noch keine Angaben	4 Mon. 8 Mon.	Eltern blutsverwandt	genetische Ursache	

Autoren	Jahr	Fälle	Exitus	Familiär	Ursache n. Ansicht d. Autoren	Bemerkungen
Leitartikel aus Brit. Med.J.	1965	1. Fall 1 Kind mit Hydrocephalus 2. Fall 2 hydrocephale Brüder		2 Brüder der Mutter mit Hydrocephalus	nur ein kleiner Teil der ZNS-Mißbildungen erblich	
WILLIAMSON, E.M.	1965	1. Familie 1. m. Totgeburt, Hydrocephalus 2. m. Hydrocephalus	2 Mon.	Tante d. Mutter mütterlicherseits hatte 1 m. Totgeburt, wahrscheinlich mit Hydrocephalus	geschlechtsgebundene Vererbung	
		2. Familie männl. Kind Hydrocephalus; 5 gesunde Brüder, 2 gesunde Schwestern		2 Brüder der Mutter totgeboren, einer wahrscheinlich, der andere sicher Hydrocephalus		

Autoren	Jahr	Fälle	Exitus	Familiär	Ursache n. Ansicht d. Autoren	Bemerkungen
DUMONT, M. u. BOUTEILLER, J.	1966	mehrmals Hydrocephalus bei Kindern einer Mutter				keine näheren Angaben
AASE, J.M. u. SMITH, D.W.	1968	2 Geschwister 1. w. Hydrocephalus, Gaumenspalte, Extremitätenkontrakturen, Ohrmißbildungen 2. m. Totgeburt, Hydrocephalus, Gaumenspalte, Extremitätenkontrakturen und -verkürzungen, Ohrmißbildung	6 Wo.	Vater Skelettmißbildungen, leichte Beugekontrakturen, ungleiche Beinlänge, Ptosis, Ohrmißbildung, weit vorgewölbte Stirn	autosomales, dominantes Gen; beim Vater frische Mutation	Skelettmißbildungen als "Arthrogryposis" bezeichnet

Autoren	Jahr	Fälle	Exitus	Familiär	Ursache n. Ansicht d. Autoren	Bemerkungen
WELTER, E.S.	1968	3 Schwangerschaften				
		1. w. persistierende Nabelhernie, Pes planus			offensichtlich geschlechtsgebunden erblich; nicht durch äußere Faktoren	
		2. m. Cyclop mit rudimentärer Cortex, bilaterale Microphthalmie, fehlende Nn. olfaktorii	1 Std.			
		3. m. Hydrocephalus u. cyclopieähnliche Gehirnmißbildung, Verschmelzung von 1. u. 2. Ventrikel zu einem Cavum, nur 1 Nasenloch	bei Geburt			

VI. Abbildungen

Abbildung 1: Luftencephalographie. Schmale Luftsichel im Frontalbereich (Fall II).

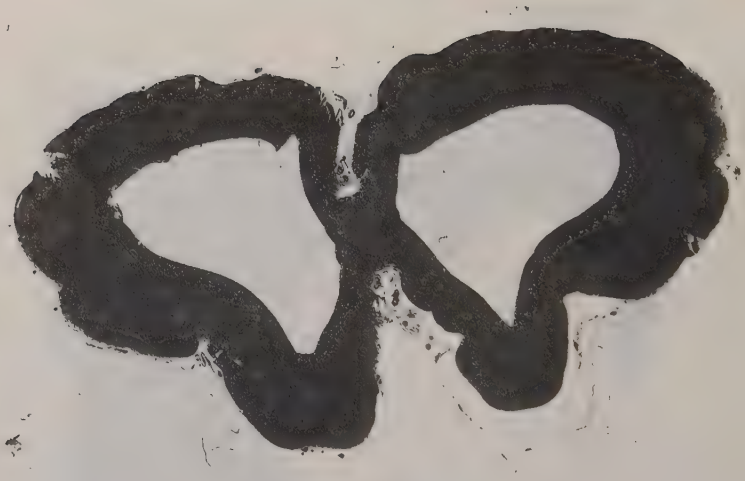
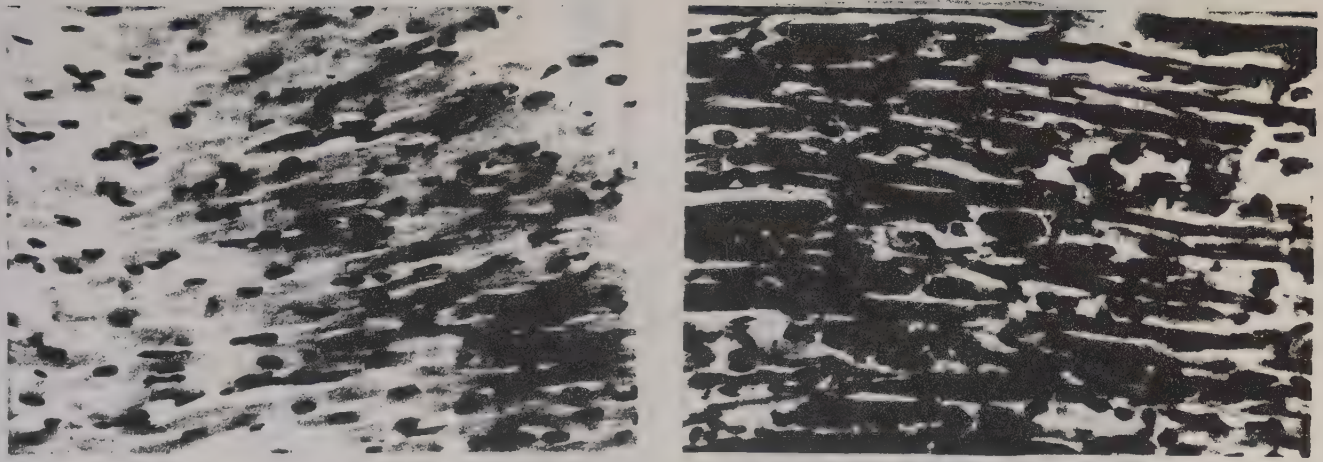


Abbildung 2: Hydrocephalus internus bei Aquäduktverschluß (Fall II, HE, Vergr.: 1:3,5).



a b

Abbildung 3: a) Normale Skelettmuskulatur (Fall II, HE, Vergr.: 25 x 10).

b) Ungeordnete Skelettmuskulatur mit Atrophien, Hypertrophien und ungleichmäßigem Kernbild der quergestreiften Muskelfasern bei Arthrogryposis multiplex congenita (Fall I, HE, Vergr.: 25 x 10).

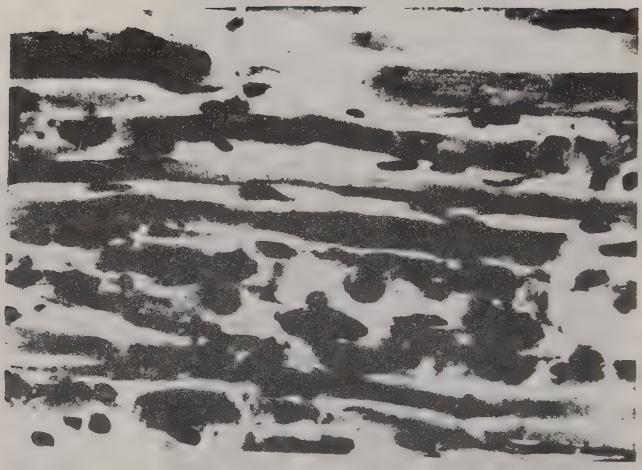


Abbildung 4: Ausschnitt aus Abb. 3 b. Muskuläre Riesenkerne bei Arthrogryposis multiplex congenita (Fall I, HE, Vergr.: 40 x 10).

VII. Literatur

AASE, J.M.; SMITH, D.W.: Dysmorphogenesis of joints, brain and palate: A new dominantly inherited syndrome. J. Pediat. 73: 606-609 (1968)

ABDUL-KARIM, R.; ILIYA, F.; ISKANDAR, G.: Consecutive hydrocephalus (Report of 2 cases). Obstet. Gynec. 24: 376-378 (1964)

ALLINGHAM, W.: Spinal catheterisation in a case of obstructed labour from congenital hydrocephalus. Lancet II: 1566 (1904)

D'ASTROS, L.: Les hydrocéphalies. S. 82-83; G. Steinheil, Paris 1898

BAMATTER, F.: Deux maladies infectieuses à transmission diaplacentaire et leurs effets sur le S.N.C. (Toxoplasmose et embryopathie rubeoleuse.) Schweiz. Arch. Neur. u. Psychiat. 65: 384-390 (1950)

BECKMANN, R.; SÜTTERLE, H.; MÖLBERT, E.: Arthrogryposis multiplex congenita. Ein Beitrag zur Ätiologie und Pathogenese. Z. Kinderheilk. 91: 24-35 (1964)

BENNET, B.; NAKAMURA, E.: An examination of familial data for associated birth-order effects in the presence of malformations of the central nervous system. Brit. J. Prev. Soc. Med. 18: 98-101 (1964)

BERRY, R.J.: The inheritance and pathogenesis of hydrocephalus-3 in the mouse. J. Path. Bact. 81: 157-167 (1961)

BICKERS, D.A.; ADAMS, R.D.: Hereditary stenosis of the aqueduct of Sylvius as a cause of congenital hydrocephalus. Brain 72: 246-262 (1949)

BICKERS, D.A.; ADAMS, R.D.: Hereditary stenosis of the aqueduct of Sylvius. J. Neuropath. exp. Neurol. 8: 104-105 (1949)

BORLE, A.: A propos d'un cas d'hydrocéphalie concordante chez des jumeaux univitellins. J. Génét. hum. 2: 157-202 (1953)

BOURNEVILLE, D.M.: Recherches sur l'epilepsie, l'hysterie et l'idiotie. S. 340 und 357; Paris 1894.

BRENNER, W.: Zur Frage der Erblichkeit von Mikrocephalie und Hydrocephalie.
Z. menschl. Vererb.-u. Konstit.-Lehre 30: 375-402 (1951)

BUCHHOLZ, W.: Myodystrophie foetalis deformans arthrogryposis.
Zbl. allg. Path. 95: 417-425 (1956)

BÜSING, C.W.: Agyrie und Hydrocephalus internus eines Neugeborenen als Hemmungsmißbildung.
Zbl. allg. Path. 99: 120-122 (1959)

BUTLER-SMYTHE, A.C.: Three cases of spina bifida and hydrocephalus occuring in the same family.
Lancet I: 272 (1889)

CHAPMAN, J.C.F.; EVANSTON, M.D.: The occurence of spina bifida and hydrocephalus in siblings; a review of literature and case report.
Amer. J. Obstet. Gynec. 57: 761-764 (1949)

COHN, S.; WEINBERG, A.: Identical hydrocephalic achondroplastic twins; subsequent delivery of single sibling with same abnormalities.
Amer. J. Obstet. Gynec. 72: 1346-1348 (1956)

CONRAD, K.; Erbanlage und Epilepsie: ein Beitrag zur Zwillingskasuistik: Die konkordanten Eineiigen.
Z. ges. Neur. Psychiat. 155: 254-297 (1936)

COOPER, E.R.A.: An anatomical study of hydrocephalus.
Acta anat., Supp. 48; S. Karger, Basel, New York 1963.

DESOUBRY, J.: Observation d'une femme ayant en successivement trois enfants hydrocéphales.
Bull. Soc. Obstét. Gynéc. 6: 371-372 (1927)

DOCUMENTA GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen. 6. Auflage; S. 583, J.R. Geigy, 1960.

DUMONT, M.; BOUTEILLER, J.: L'hydrocéphalie foetale.
Gynéc. Obstét. 65: 605-616 (1966)

EDWARDS, J.H.: The syndrome of sex-linked hydrocephalus.
Arch. Dis. Childh. 36: 486-493 (1961)

EDWARDS, J.H.; NORMAN, R.M.; ROBERTS, J.M.: Sex-linked hydrocephalus. Report of a family with 15 affected members.
Arch. Dis. Childh. 36: 481-485 (1961)

ESSBACH, H.: Paidopathologie.
G. Thieme, Leipzig 1963.

FANCONI, G.: Zur Diagnose und Therapie hydrocephalischer und verwandter Zustände. Schweiz. med. Wschr. 64: 214-223 (1934)

FISCHER, H.: Ein eineiiges Zwillingspaar mit Hydrocephalus internus communicans und Megaloencephalie. Z. ges. Neurol. Psychiat. 174: 264-280 (1942)

FORD, F.R.: Diseases of the nervous system in infancy, childhood and adolescence. S. 215-226 4th ed. Ch.C. Thomas, Springfield, Ill. 1960.

FOWLER, M.: A case of arthrogryposis multiplex congenita with lesions in the nervous system. Arch. Dis. Child. 34: 505-510 (1959)

FREYGANG, H.: Erbbiologische Faktoren bei Mißbildungen Neugeborener und Mißgeburten. Inaug. Diss., Freiburg/Br. 1936.

FRISCHKNECHT, W.; BIANCHI, L.; PILLERI, G.: Familiäre Arthrogryposis multiplex congenita (Neuro-arthro-myodysplasia congenita). Helvet. Paed. Acta 15: 259-279 (1960)

GELLMAN, V.: Congenital hydrocephalus in monovular twins. Arch. Dis. Childh. 34: 274-276 (1959)

GILMOUR, J.R.: Amyoplasia congenita.
J. Path. Bact. 58: 675-685 (1946)

GIORDANO, A.: Zur Frage der angeborenen Gelenkstarre.
Verh. Dtsch. Path. Gesellsch. 30: 460-468 (1937)

GUÉRIN, J.R.: Recherches sur les difformités congénitales (chez les monstres, le foetus et l'enfant).
Paris, 1880.

HASSE, M.L.: Zur Klinik der Arthrogryposis multiplex congenita bzw. der angeborenen Gelenkversteifungen mit Muskeldefekten.
Inaug.Diss., Göttingen 1945.

INGALIS, Th.H.; PUGH, Th.F.; MACMAHON, B.: Incidence of anencephalus, spina bifida and hydrocephalus related to birth rank and maternal age.
Brit. J. Prevent. Soc. Med. 8: 17-23 (1954)

KATZEFF, M.: Arthrogryposis multiplex congenita.
Arch. Surg. 46: 673-677 (1943)

KLEIN, D.: Cas observé hydrocéphalie familiale à hérédité liée au sexe.
J. Génét. humaine 3: 147-148 (1954)

KOVATS, K.: 1940; zit. nach BORLE, A. in:
J. Génét. humaine 2: 157-202 (1953)

DE LANGE, C.: Klinische und pathologisch-anatomische Mitteilung über Hydrocephalus chronicus congenitus und acquisitus.
Z. ges. Neurol. Psychiat. 120: 433-500 (1929)

DE LANGE, C.: Contribution to pathology of identical twins.
Arch. Dis. Childh. 11: 39-48 (1936)

LAROCHE, G.; RICHARD, M.: Arthrogryposis multiplex congenita.
Arch. Franc. Pèdiat. 22: 187-195 (1965)

LAURENCE, K.M.: The pathology of hydrocephalus.
Ann. roy. Coll. Surg. Engl. 24: 388-401 (1959)

LEIBER, B.; OLBRICH, G.: Die klinischen Syndrome. Bd. I, 4. Aufl.; Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien 1966.

LUND, O.E.: Histologische Befunde an den Plexus chorioides bei frühkindlichem Hydrocephalus hypersecretorius.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 195: 205-218 (1956)

MACGREGOR, A.R.: Pathology of infancy and childhood.
E.u.S. Livingstone LTD, Edinburgh and London 1960.

MEHNE, R.G.: Three hydrocephalic newborns - each of a successive pregnancy of a white female. Arch. Pediat. 78: 67-71 (1961)

MÖRCHEN, R.; SEELIGER, H.: Die Hydranencephalie (Beitrag zur formalen und kausalen Genese). Zbl. allg. Path. 111: 120-130 (1968)

MURPHY, D.P.: Maternal age at the conception of the congenitally malformed child. Amer. J. Dis. Childr. 51: 1007-1013 (1936)

MURPHY, D.P.: The etiology of congenital malformations in the light of biologic statistics. Amer. J. Obstet. Gynec. 34: 890-897 (1937)

MURPHY, D.P.: Congenital malformations. 2nd ed., S. 67, J.B. Lippincoat, Philadelphia, London, Montreal 1947.

NEEDLEMAN, H.L.; ROOT, A.W.: Sex-linked hydrocephalus. Report of two families, with chromosomal study of two cases. Pediatrics 31: 396-399 (1963)

PARKER, H.L.; KERNOHAN, J.W.: Stenosis of the aqueduct of Sylvius. Arch. Neur. Psychiat. 29: 538-560 (1933)

PENROSE, L.S.: Familial data of 144 cases of anencephaly, spina bifida and congenital hydrocephalus. Ann. Eugenics 13: 73-98 (1946)

PETERS, G.; LUND, O.E.: Die Fehlbildungen des ZNS. In: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Bd. III/1. W. de Grüyter, Berlin 1958.

PFEIFFER, R.A.; HÜTHER, W.: Trisomie des Chromosoms Nr. 18 unter dem Bild einer Arthrogryposis multiplex congenita. Med. Klinik 58: 1110-1114 (1963)

PILCZ, A.: Ein weiterer Beitrag zur Lehre von der Mikrocephalie nebst zusammenfassendem Berichte über die Erfolge der Craniotomie bei der Mikrocephalie. Jahrb. Psychiat. 18: 526-580 (1899)

PISENTI, G.: Cataracte congénitale, influence de la consanguinité et de l'hérédité névropathique. Ann. d'oculist. 123: 354 (1900)

POLMAN, A.: Anencephaly, spina bifida and hydrocephaly. (A contribution to our knowledge of the causal genesis of congenital malformations.) Genetica 25: 29-78 (1950)

POTTER, E.L.: Pathology of the fetus and infant. 2nd ed. Yearbook Medical Publishers INC, 1961.

RECORD, R.G.; MCKEOWN, Th.: Congenital malformations of the central nervous system. Data on 69 pairs of twins. Ann. Eugenics 15: 285 (1951)

ROMPE, G.: Die Arthrogryposis multiplex congenita und ihre Differentialdiagnose. G. Thieme, Stuttgart 1968.

ROOTH, J.A.: The Brighton united twins. Brit. Med. J. 1911: 653-654

SANDBANK, U.; COHEN, L.: Arthrogryposis multiplex congenita associated with tuberous sclerosis. A case report. J. Pediat. 64: 571-574 (1964)

SEELIGER, H.: Reaktionsformen der Leber im Neugeborenen- und Säuglingsalter (Beobachtungen bei frühkindlichen Lebercirrhosen). Virchows Arch. Abt. A, Path.-Anat. 344: 295-306 (1968)

SIEMENS, H.W.: Die Zwillingspathologie (ihre Bedeutung, ihre Methodik, ihre bisherigen Ergebnisse). S. 82-83 J. Springer, Berlin 1924.

STERN, W.G.: Arthrogryposis multiplex congenita. J. Amer. Med. Ass. 81: 1507-1510 (1923)

STRAUB, H.: Über einen Fall von familiär aufgetretenen, congenitalen, multiplen Mißbildungen mit im Vordergrund stehenden doppelseitigen Kniegelenksstreckkontrakturen. Inaug.Diss, Heidelberg 1918.

STROINK, J.A.: Hydrocephalie bij tweelingen en Erfelijkeidssonderzoek.
Nederl. Tijdschrift voor Geneeskunde 81: 779-783 (1937)

SYMONDS, E.M.: Anencephaly and hydrocephaly in a twin pregnancy: report of a case.
Obstet. Gynec. 26: 414-416 (1965)

THALHAMMER, O.: Pränatale Erkrankungen des Menschen.
G. Thieme, Stuttgart 1967.

TÜNTE, W.: Vergleichende Untersuchungen über die Häufigkeit angeborener menschlicher Mißbildungen.
G. Fischer, Stuttgart 1965.

WARREN, M.C.; LU, A.T.; ZIERING, W.H.: Sex-linked hydrocephalus with aqueductal stenosis.
J. Pediat. 63: 1104-1110 (1963)

WEIDENMÜLLER, K.: Beitrag zur Frage der Erbbedingtheit der Spina bifida. Ein Fall von familiärer Spina bifida aperta.
Z. menschl. Vererb.-u. Konstit.-Lehre 20: 42-65 (1937)

WEISE, G.: Die Frage der Erblichkeit oder Nichterblichkeit der Syringomyelie an Hand eines eineiigen Zwillingspaares.
Arch. Psych. Nervenkr. 103: 191-198 (1935)

WELTER, E.S.: Consecutive hydrocephalics.
Illinois Med. J. 133: 177-179 (1968)

WETTERWALD, M.: Sur un cas d'hydrocéphalie répétée.
Rev. franc. Gynéc. Obstét. 19: 668-672
(1924)

WEYGAND, W.: Über das Problem der Hydrocephalie.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 59: 519-526
(1918)

WHITTEM, J.H.: Congenital abnormalities in calves:
arthrogryposis and hydranencephaly.
J. Path. Bact. 73: 375-387 (1957)

WIENER Zbl. Gynäk. 30: 706 (1906)

WILLIAMSON, E.M.: Incidence and family aggregation of major
congenital malformations of central nervous
system.
J. Med. Genet. 2: 161-172 (1965)

WINCKEL, F.: Lehrbuch der Geburtshülfe. S. 413-421.
Leipzig 1889.

ZIMMER, K.: Über familiäres Auftreten von Hydrocephalus.
Geburtsh. Frauenheilk. 12: 447-451 (1952)

ZIMMERMANN, K.: Eine neue Mutation der Hausmaus: "Hydrocephalus".
Z. Abstammungsl. 64: 176-180 (1933)

Zusammenfassender Bericht: Congenital malformations of C.N.S.
Brit. Med. J. 5477: 1502-1503 (1965)

Lebenslauf

Am 17. 10. 1944 wurde ich als Sohn des damaligen Major i. G. Karl Wagner und seiner Ehefrau Liselotte Wagner, geb. Beck, in Pforzheim (Baden-Württ.) geboren.

Von 1951 bis 1955 besuchte ich die Volksschule in Lorch (Württ.), anschließend drei Klassen des dortigen Progymnasiums. Von 1957 bis 1964 besuchte ich das Friedrich-Schiller-Gymnasium in Ludwigsburg, wo ich am 3. März 1964 die Reifeprüfung bestand.

Im Sommersemester 1964 nahm ich an der Universität des Saarlandes das Studium der Medizin auf.
Am 3. Mai 1965 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 13. April 1967 die ärztliche Vorprüfung.

Bis auf ein Semester in Innsbruck absolvierte ich den klinischen Teil des Studiums ebenfalls an der Universität des Saarlandes in Homburg-Saar.

Am 10. Juli 1970 bestand ich die ärztliche Prüfung in Homburg-Saar.